

25

English Abstract from Derwent for SU930902
(c)2003 THOMSON DERWENT

ACCESSION NUMBER: 1983-48633K
TITLE: Prepn. of thieno-indole derivs - by condensation of
phenyl-hydrazine with methyl-carbethoxy-hydroxy-thiophene in
acetic acid, used as intermediates.
INVENTOR(S): GRINEV, A N; LOMANOVA, E V; TROFIMKIN, Y U I
PATENT ASSIGNEE(S): ORDZHONIKIDZE CHEM-PHARM
PATENT INFORMATION:

| | PATENT NO | KIND | DATE | WEEK | LA | PG |
|-----------------------|-----------|---------|------|----------|----------|------|
| | SU---- | 930902 | B | 19821015 | (198320) | RU 3 |
| PRIORITY APPLN. INFO: | 1980SU- | 3220489 | | 19801218 | | |
| AB | SU | 930902 | B | UPAB: | 19930925 | |

Thieno-(3,2-b)- indolopyridine, thieno(3,2-b)-indolo (1,2,3-el)
(1,5)-diazepine-7-(8H)-one, thieno-3,2-b-indolo-1,2,3-depyridazine-6-(7H)-one,
have formula (I) (where X is -(CH₂)₃, -NHCOCH₂- or NHCO-(CH₂)₂-). These cpds.
described as new, are biologically active and can be used in other biologically
active cpds. syntheses.

The new cpds. (I) are crystalline, weakly sol. in alcohol, sol. in DMF, DMSO
and dioxan, stable in air substances. Their prepn. is based on Fisher reaction
and involves condensation of a phenylhydrazine with 2-methyl-3-carboethoxy-
4-hydroxythiophene in acetic acid at 70-100 deg. C, with or without an acidic
catalyst.



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(61) Дополнительное к авт. свид-ву -

(22) Заявлено 18.12.80 (21) 3220489/23-04

с присоединением заявки № -

(23) Приоритет -

Опубликовано 15.10.82. Бюллетень № 38

Дата опубликования описания 19.11.82

(11) 930902

[51] М. Кл.³

С 07 Д 495/14

[53] УДК 547.892
(088.81)

(72) Авторы
изобретения

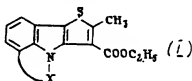
А.Н.Гринев, Е.В.Ломанова и П.И.Трофимкин

(71) Заявитель

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. Серго Орджоникидзе

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНО [3,2-б] ИНДОЛА

Изобретение относится к новым гетероциклическим системам, производным тиено [3,2-б] индола: тиено- [3,2-б] индолопиридину, тиено [3,2-б] индоло [1,2,3-ef] (1,5) диазепин-7- (8Н)-ону, тиено 3,2-б индоло- 1,2,3-де пиридазин-6- (7Н)-ону общей формулы



где X - группа формулы $-(CH_2)_3-$, $-NH-C(=O)-$ или $-NH-C(=O)-(CH_2)_2-$.

В литературе описаны системы типа А [1], В [2], С [3], имеющие следующие структурные формулы соответственно:



(А)



(В)



(С)

Гетероциклические системы, подобные системам в соответствии с данным изобретением, в литературе не описаны.

Новизна рассматриваемых систем состоит в том, что тиено [3,2-б] индольный цикл в положениях 4 и 8 сконденсирован с группировками $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CONH-$ и $-(CH_2)_2-C(=O)NH-$, что можно рассматривать как новое сочетание известных типов связей C-C и C-N.

Структура соединений общей формулы (I) подтверждена элементарным анализом и спектральными характеристиками.

Соединения общей формулы (I) представляют собой кристаллические вещества, трудно растворимые в спирте, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде и диксане, устойчивые на воздухе, с т.пл. от 109 до 293°C (в зависимости от значения X).

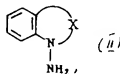
Соединения с общей формулой (I) включают в качестве фрагментов циклы индола и бензодиазепина.

Учитывая противоспазматическую и гипотензивную активность некоторых производных индола [4], спазмолитические и транквилизирующие свойства производных бензодиазепина [4], а также

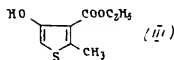
наличие биологической активности у производных индолодиазапина [3], можно предположить, что описываемые соединения, включающие указанные остатки в виде фрагмента, также могут представлять интерес как потенциально биологически активные соединения. Кроме того, наличие таких функциональных групп, как $-Cl$, $-COOC_2H_5$, $-NHCO$, в молекуле данных соединений позволяет предположить возможность использования соединений общей формулы (I) в качестве полупродуктов для синтеза различных биологически активных веществ.

Способ получения производных тиено[3,2-b]индола общей формулы (I) основан на известной в химии индола реакции Шифера - взаимодействии арилгидразинов с соответствующими кетонами [5].

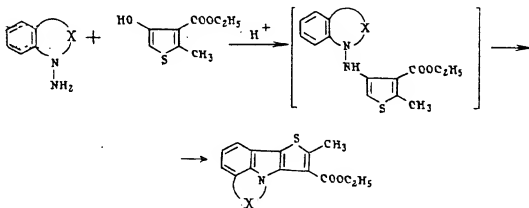
Соединения общей формулы (I) получают конденсацией фенилгидразина общей формулы



где X имеет указанные значения, с 2-метил-3-карбоксиметил-4-окситиофеном



в среде уксусной кислоты при $70-100^\circ C$.
Схема процесса:



Процесс можно проводить как в присутствии кислого катализатора, так и без него.

В качестве кислого катализатора используют обычно концентрированную соляную кислоту, n -толуолсульфокислоту, муравьиную кислоту.

Пример 1. Получение 2-метил-3-карбоксиметил-тиено[3,2-b]индолидина.

К суспензии 7,4 г (0,04 моль) 2-метил-3-карбоксиметил-4-окситиофена в 75 мл 50%-ного раствора уксусной кислоты добавляют при перемешивании 1,5 г (0,05 моль) 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Смесь нагревают на кипящей водяной бане 2 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

Получают 9 г (30%) 2-метил-3-карбоксиметил-4,4-триметилтиено[3,2-b]индола в виде кристаллов желтого цвета, растворимых при нагревании в спирте, диоксане, уксусной кислоте, т.пл. $107-108^\circ C$ (из метанола), моль. вес. 299, 397.

Найдено, %: C 68,43; H 5,66; N 4,81; S 10,60.

$C_{11}H_{11}NO_2S$.

Вычислено, %: C 68,20; H 5,72;

N 4,68; S 10,71.

ИК-спектр (ν), cm^{-1} : 790 (тиофеновый цикл), 1690 ($C=O$).

УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ): 220

(4,4249 плечо), 240 (4,5611), 260

(3,9031), 315 (4,0334).

Получение исходного 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

К суспензии 32,4 г (0,2 моль) 1-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина,

300 мл метилового спирта и 103,6 г (1,6 моль) цинковой пыли при $10^\circ C$ и энергичном перемешивании прикапывают

100 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу выдерживают при $10^\circ C$

в течение 2-3 ч и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Избыток

цинка отфильтровывают, от фильтрата полностью отгоняют метиловый спирт.

К оставшемуся раствору после охлаждения прибавляют концентрированный

раствор едкого натра до сильнощелочной реакции (pH 10-12), экстрагируют

эфиром. Экстракт высушивают над едким натром. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме.

Т. кип. 120-125°C/5 мм рт.ст.
Выход 21,6 г (72,9%).

Пример 2. Получение 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индоло- [1,2,3-de]пиридин-6(7H)-она.

К суспензии 3,5 г (0,02 моль) 1,нитрозо-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в 35 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании небольшими порциями добавляют 6,5 г (0,1 моль) цинковая пыль при температуре не выше 25°C. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 5-10 мл уксусной кислоты. К объединенному фильтрату (раствор 1-амино-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в уксусной кислоте) добавляют 3,7 г (0,02 моль) 2-метил-3-карбэтоксид-4-окситиофена и 2 мл (0,02 моль) концентрированной соляной кислоты. Нагревают при перемешивании на кипящей водяной бане 2 ч. Охлаждают льдом, разбавляют водой до помутнения, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод.

Получают 2,4 г (38%) 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индоло- [1,2,3-de]пиридин-6(7H)-она в виде кристаллов оранжевого цвета, трудно растворимых в диоксане, растворимых при нагревании в диоксане, диметилсульфоксиде, т. пл. 291-293°C (из диоксана), мол.вес. 314,37.

Найдено, %: С 60,92; Н 4,47; N 8,91; S 9,87.

$C_{17}H_{14}N_2O_3S$.
Вычислено, %: С 61,13; Н 4,49; N 8,91; S 10,20.

ИК-спектр (ν), cm^{-1} : 800 (тиофеновый цикл) 1690, 1710 (C=O).

УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ): 225 (4,4029), 400 (4,3424), 420 (4,2601).

Пример 3. Получение 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индоло- [1,2,3-c1] [1,5]дизапин-7(8H)-она.

К суспензии 19 г (0,1 моль) 1-нитрозо-4-кетобензодиазепина (1,5) в 185 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании небольшими порциями добавляют 26 г (0,4 моль) цинковой пыли при температуре не выше 25°C. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 20 мл уксусной кислоты. К объединенному фильтрату (раствор 1-амино-4-кетобензодиазепина (1,5) в уксусной кислоте) добавляют 18,62 г (0,1 моль) 2-метил-3-карбэтоксид-4-окситиофена

и 11,7 мл (0,1 моль) концентрированной соляной кислоты. Нагревают при перемешивании на кипящей водяной бане 2 ч. Охлаждают льдом, разбавляют водой до помутнения. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод.

Получают 5 г (15%) 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индоло[1,2,3-c1] [1,5] дизапин-7(8H)-она в виде кристаллов бежевого цвета, трудно растворимых в спирте, растворимых при нагревании в диоксане, диметилсульфоксиде, т. пл. 222-224°C (из диоксана), мол.вес. 328, 393.

Найдено, %: С 62,43; Н 5,33;

N 8,40; S 9,87.

$C_{17}H_{14}N_2O_3S$.

Вычислено, %: С 62,18; Н 4,91;

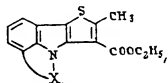
N 8,53; S 9,76.

ИК-спектр (ν), cm^{-1} : 785 (тиофеновый цикл) 1660, 1690 (C=O).

УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ): 200 (4,1461), 225 (4,5315), 250 (4,3424), 310 (4,0569).

формула изобретения

Производные тиено[3,2-b]индоло общей формулы



где X - остаток формул $-(CH_2)_3-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-(CH_2)_2-$.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. E. Benary, A. Baravian "Synthese von Oxythiophen-Derivaten aus Amino-crotonsäureestern". Ber. 1915, 48, S 593-604.

2. Гринев А.Н., Трофимкин Ю.И., Ломанова Е.В., Андреева Н.П., Машковский М.Д. Синтез и биологическая активность производных пироло- [1,2,3-de]хиноксалина. - Хим. фарм. ж., 1973, № 7, с. 80-84.

3. Патент США № 3824230, кл. 260-329, 3 т, опублик. 16.07.74.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Медицина, 1977, т. 1, с. 180, 413, 34, 75-78.

5. Суворов Н.Н., Мамаев М.П., Родионов В.М. Синтез производных индола из арилгидразонов. Сб. "Реакции и методы исследования органических соединений". М., Госхимиздат, т. 9, 1959, с. 154.